

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

108

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'UNIVERSITÉ)

PAR

BORN - HONG - KEATH TEK - LAY

Né le 2 Octobre 1931, à KOMPONG-CHAM (Cambodge)

Présentée et soutenue publiquement le

EMPLOI DU 4 - CHLOROBENZOL
1 - 3 DISULFONAMIDE
EN PATHOLOGIE : - OBSTETRICALE
- GYNECOLOGIQUE
- et MAMMAIRE

Président : Monsieur F. LEPAGE (Professeur)

DACTYLO - SORBONNE

8, Rue Casimir - Delavigne
PARIS - VI

1962

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:

Année 1962

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Université)

par

BORN-HONG-KEATH TEK-LAY

Né le 2 Octobre 1931 à KOMPONG-CHAM (Cambodge)

--:

Présentée et soutenue publiquement
le

--:

EMPLOI DU 4-CHLOROBENZOL I-3 DISULFONAMIDE

EN PATHOLOGIE : - OBSTETRICALE
- GYNECOLOGIQUE et
- MAMMAIRE

--:

Président : Monsieur F. LEPAGE (Professeur)

--:

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1962



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), GUILLAIN (G), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), OLIVIER (E), PETIT-DUTAILLIS (D), PASTEUR VALLERY-RADOT (L), RICHEL (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L),

DOYEN : Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESEUR Jean VERNE

I - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M)
(Beaujon	SICARD (A)
(Cochin	QUENU (J)
Cliniques chirurgicales (Hôtel-Dieu	PATEL
(Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	MOULONGUET (P)
	CORDIER (G)
	LORTAT-JACOB
	LAURENCE
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardiovasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F)
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale (E. Mal)	LAMY (M)
Clinique Gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)

Gérontologie	BOURLIERE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	GARCIN (R)
(Cochin)	BROUET
(Cochin)	JUSTIN-BESANCON
(Hôtel-Dieu)	BARIETY (M)
Cliniques médicales (Broussais)	SOULIE (P)
(Pitié)	DREYFUS (G)
(St-Antoine)	KOURILSKY (R)
(Boucicaut)	LENEGRE
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	de GENNES (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nu- trition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	DAVID
Cliniques (Baudelocque)	LACOMME (M)
obstétricales (Port-Royal)	VARANGOT
(Foch)	MERGER
Clinique obstétricale et gynécol.	LEPAGE
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pathologie respiratoire	TURIAF
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique (Cochin)	COUVELAIRE
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	de SEZE
Histologie	VERNE (J)

	MM.
Hygiène des collectivités (ch. à t.pers.)	DÉPARTS
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ
Pathologie et thép.générales	BOUDIN
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (ch. à t. pers.)	PARROT
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	LEGER
Thérapeutique	CONTE

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

	MM.
Anatomie	(CABROL (C) COUINAUD (C) OLIVIER (G) GAUTHIER-VILLARS (Melle P) pr.s.ch. BUSSE (F) GOUYGOU (Ch) ORCEL (L) PAILLAS (J) VOURC'H (G) NEVOT (A) pr.s.ch. BARBIER (P) CHRISTOL (D) TOURNIER (P) DESGREZ (P) pr.s.ch. POLONOVSKI (J) m.conf. SCHAPIRA (G) pr.t.p. DENOIX (P) MATHE (G) DUPERRAT (B) LEDoux-LEBARD (G) TUCHMAN-DUPLESSIS (H)
Anatomie pathologique	
Anesthésiologie	
Bactériologie	
Biochimie médicale	
Carcinologie	
Dermato-syphiligraphie	
Electro-radiologie	
Embryologie	

	MM.
Hématologie	(BILSKI-PASQUIER (G) DAUSSET (J) COUJARD (R) pr.s.ch.
Histologie	(MAROIS (M) RACADOT (J) CORNET (A)
Hydrologie	(BOYER (J) pr.s.ch.
Hygiène	(CORRE-HURST (Mme L) BASTIN (R)
Maladies infectieuses	(DUPONT (V) DEROBERT (L) pr.s.ch.
Médecine légale	(HADENGUE (A) FOURNIER (E) GUENIOT (M)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neurologie	LHERMITTE (F) GRANJON (A) HERVET (E)
Obstétrique	LE LORIER (G) MORIN (P) MUSSET (R) ROBEY (M) THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	BREGEAT (P) SARAUX (H)
Orthopédie	DUDET (R) RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J) BRUMPT (L.C) pr.s.ch.
Parasitologie	CHABAUD (A) BARCAT (J) BINET (J.P.) CAUCHOIX (J) CHATELIN (C.L) DUBOST (Ch) DUBOST (Cl) FAUREL (J) FLABEAU (F) GERMAIN (A) LOYGUE (J) MERCADIER PERROTIN (J) ROBERT (H) THOMERET (G)
Pathologie chirurgicale	SCHNEIDER (J)
Pathologie exotique	

	MM.
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J)
	HARTMANN (L)
	LOEPER (J)
	MAURICE (J)
Pathologie expérimentale	PLAS (F)
	RICHET (G)
	AUSSANNAIRE (M)
	BOUR (H)
	BOUVIER (J)
	BOUVRAIN (Y)
	BRICAIRE (H)
	BRISSAUD (H)
	BROCARD (H)
	BUGE (A)
	CASTAIGNE (P) m.conf.
	CATINAT (J)
Pathologie médicale	CONTAMIN (F)
	COURY (C)
	FREZAL (J)
	HOUSSET (E)
	LAROCHE (Cl)
	LESOBRE (R)
	MACREZ (C)
	NICK (J)
	PEQUIGNOT (H)m.conf.
	ROYER (P)
	WOLFROMM (R)
	JOSEPH (R)
	MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture	MOZZICONACCI (P)
	POLONOVSKI (C)
	ROSSIER (A)
	LEVY (Melle J)pr.s.ch.
Pharmacologie	BOISSIER (J)
	LECHAT (P)
Physiologie	DEJOURS (P)
Physique médicale	GOUGEROT (L)m.conf.
Pneumo-phthisiologie	KREIS (B)
Psychiatrie	FICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
	CERNEA (P)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A)m.c.agr.
	GRELLET (M)
	CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	LAMOTTE (M)
Urologie	QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
	(ABOULKER (P)		(GRASSET (J)
	(AMELINE (A)	Clinique	(MAYER (M)
	(HUGUIER (J)	obstétricale	(RAVINA (J)
Clinique	(OLIVIER (C)	Clinique	(DESVIGNES (I)
chirurg.	(PADOVANI (P)	ophthalmol.	(OFFRET (G)
	(POILLEUX (F)	Clinique	
	(ROUX (M)	oto-rhino-	(MADURO (R)
	(VERNE (J.M.)	laryng.	
	(HAGUENEAU (J)	Clinique	
	pr.s.ch.	pédiatrique	(LAPLANE (R)
Clinique	(DOMART (A)	et puéricul-	
médicale	(PERRAULT (M)	ture	
	(RAMBERT (P)	Clinique	(BARUK (H)
	(THIEFFRY (S)	psychiatrique	
		Clinique	(KUSS (R)
		urologique	

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J) pr.à t.pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) pr.s.ch.
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H)
	Melle CHAINTREUIL (G)
	Melle HURE (A)
Conservateur, chargé de la direction	
de la bibliothèque	M. le Dr. HAHN (A)
Conservateurs	Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H), LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de Sa Majesté

PREAH KANHCHANNAKOTH,

Roi du Cambodge.

A Sa Majesté La Reine du Cambodge,

En hommage de notre profonde
et déférente vénération.

A Son Altesse Royale,

SAMDACH PREAH NORODOM SIHANOUK
UPAYUVAREACH,

Symbole de l'Union Nationale,

Guide éclairé du Peuple Khmer,

Notre admiration et notre
indéfectible dévouement.

A Son Altesse

SISOWATH SIRIK MATAK

Et à la Princesse,

En témoignage de notre vive
gratitude pour la sympathie
qu'ils m'ont toujours
réservée.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur F. LEPAGE,

Professeur de Clinique Obstétricale
et Gynécologique à la Faculté de
Médecine de Paris,

Officier de la Légion d'Honneur.

Il nous a fait le grand
honneur d'accepter la pré-
sidence de cette thèse,

Qu'il trouve ici l'expression
de notre profonde et respec-
tueuse reconnaissance.



A Monsieur le Professeur Agrégé J. GRASSET,

Il nous a inspiré cette thèse et
nous a fourni, par ses conseils,
les éléments constructifs les
plus importants,

En Hommage de ma vive gratitude
et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Henri PEQUIGNOT,
Professeur de Pathologie Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris,

Qui nous a fait l'honneur de
présider, notre Concours
d'Assistanat à Phnom-Penh,

Expression de notre déferente
gratitude pour la sympathie
qu'il nous a toujours té-
moignée.

A Monsieur le Professeur Max MEYNARD,
Directeur de l'Ecole Royale de
Médecine de Phnom-Penh,

A qui nous devons notre
formation,

En témoignage de notre profonde
reconnaissance et de notre
respect.

A Monsieur Le Docteur GAUTHIER R.,

Grâce à qui nous avons pu mener
à bien ce travail,

En hommage de notre respectueuse
gratitude.

A Madame le Docteur DESCHAMPS de PAILLETTE,

Qui nous a accueilli dans son
service des Laboratoires
Delagrangé avec la plus
grande bienveillance,

Notre profonde reconnaissance.

A Son Excellence le Docteur SONN-MAM,

A Monsieur le Professeur A. LEMAIRE,

A Monsieur le Professeur L.C. BRUMPT,

A Monsieur le Professeur G. OFFRET,

A Monsieur le Docteur SAING-SOPHONN,

A Mademoiselle le Docteur A. WILLM,

A Mademoiselle le Docteur H. AUBIN,

A Monsieur le Docteur et Madame BRAILLON,

En expression de ma vive grati-
tude pour la sympathie
qu'ils m'ont toujours
accordée.

A tous nos Maîtres dans les Hôpitaux et
à l'Ecole Royale de Médecine de
Phnom-Penh,

A tous nos Maîtres dans les Hôpitaux et à
la Faculté de Médecine de Paris,

A l'Ambassade Royale du Cambodge à Paris,

A la Mission Française d'Aide Technique
et Economique,

Qui m'ont aidé moralement et
matériellement tout au long
de mes études à Paris,

En témoignage de ma reconnais-
sance.

A la Mémoire de mes Parents,

Qui étaient pour moi le plus
bel exemple de courage et de
bonté, et dont la mort trop
tôt m'a poussé à embrasser
la carrière médicale,

En témoignage de ma reconnais-
sance et de ma piété filiale.

A Monsieur et Madame YI-LEAN,

En témoignage de ma reconnais-
sance et de mes respects.

A la Mémoire de Mademoiselle YI-ENG-HAK,

Ma Fiancée,

Dont la mort très récente,
dans l'attente de mon retour
m'a causé une douleur très
grande,

Objet de tant de tendresse
et de regrets.

A mon grand Frère et à ma Belle-Soeur,
et à leurs Enfants,

A mes deux petits Frères,

A ma petite Soeur,

Avec toutes mes affections
fraternelles.

A Mademoiselle Christiane DELESSERT,

Avec toutes mes amitiés.

A mes Oncles et Tantes,

Expression de ma reconnais-
sance et de mes respects.

A mes Cousins et Cousines,

Très affectueusement.

A tous mes Amis et Amies,

Ma fidélité et mon dévoue-
ment.

EMPLOI DU 4-CHLOROBENZOL 1-3 DISULFONAMIDE

EN PATHOLOGIE : - OBSTETRICALE
- GYNECOLOGIQUE et
- MAMMAIRE



INTRODUCTION

-:-

Au cours des dernières années, on voit naître de nombreux diurétiques, et parmi lesquels, les dérivés sulfamidés tiennent une place très importante.

Administrés et actifs par voie buccale, ils entraînent une diurèse intense et prolongée, et provoquent le minimum de toxicité pour l'organisme.

Les plus connus sont :

- L'ACETAZOLAMIDE, agissant par inhibition de l'anhydrase carbonique au niveau du tubule rénal. La diurèse est beaucoup plus carbonatée que chlorurée sodique, d'où son risque majeur est l'apparition possible d'une acido-
se métabolique.

- Le groupe des THIAZIDES agit par un mécanisme plus complexe. La diurèse aqueuse et chlorurée sodique est très importante. Mais en plus de ces effets bienfaisants, ils provoquent une déperdition de potassium notable.

On doit encore reprocher à ces deux groupes de diurétiques, leur activité inconstante et l'épuisement de leurs effets après un certain temps de traitement.

C'est pourquoi l'on a cherché d'autres

diurétiques, aussi dérivés des sulfamides, d'activité égale ou supérieure et dépourvus d'effets secondaires néfastes pour l'organisme.

Cette conception a conduit à la découverte du 4-CHLOROBENZOL 1-3-DISULFONAMIDE (1).

Comme les autres diurétiques, le 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide trouve une application thérapeutique très étendue, mais notre travail ici, s'est consacré seulement à son emploi en pathologie :

- gynécologique,
- obstétricale, et
- mammaire.

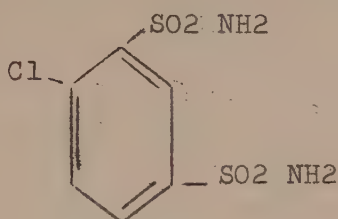
-:-

(1) Le 4-CHLOROBENZOL 1-3-DISULFONAMIDE est spécialisé sous le nom d'AQUEDUX par le laboratoire DELAGRANGE.

ETUDE CHIMIQUE DU
4-CHLOROBENZOL 1-3-DISULFONAMIDE

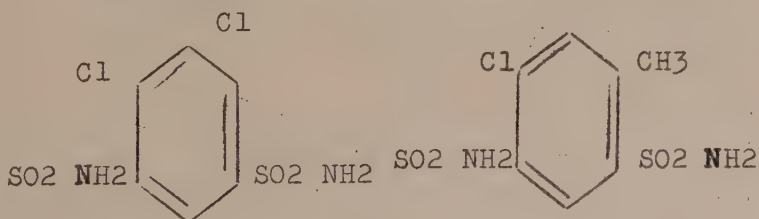
-:-

Le 4-CHLOROBENZOL 1-3-DISULFONAMIDE



Il présente des analogies avec deux autres groupes de sulfamides diurétiques d'action enzymatique.

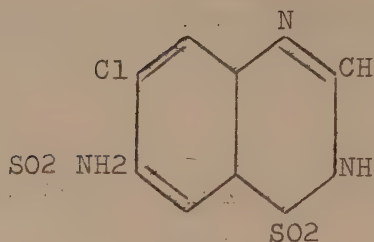
I°- Le groupe Acétazolamide avec ses deux dérivés



Dichlorphénamide

Disamide

2°- Le groupe du Chlorothiazide



Chlotride

Le 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide possède les propriétés diurétiques de ces deux groupes de produits. Il agit par action anti-enzymatique comme l'Acétazolamide et par blo-
cage de la réabsorption de l'ion Na comme le chlorothiazide (WOLFROMM, LIGNERAT, NATAF).

PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

L'étude expérimentale du 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide a été rapportée par R. WOLFROMM, H. LIGNERAT, P. NATAF avec la collaboration de Cl. LAVILLE.

Les effets diurétiques du médicament ont été étudiés d'abord chez le Rat, puis chez le Chien chloralosé. Ils essayent ensuite de montrer ses actions secondaires, vis-à-vis du système nerveux central, et autonome, et de déterminer ses toxicités aiguë et chronique chez les animaux d'expérience.

ACTIVITE DIURETIQUE

1 - Etude de la diurèse aqueuse chez le Rat

Elle a été exécutée sur un lot de 12 animaux mâles, de même souche et provenant d'un même élevage. Ces animaux ont été traités par voie orale, par des doses croissantes du médicament.

Les urines ont été recueillies pendant un temps déterminé. Un lot témoin a reçu uniquement le véhicule et a été observé dans les mêmes conditions.

On a obtenu les résultats suivants :

<u>PRODUIT</u>	<u>DOSE mg/kg</u> (per os)	<u>VOLUME</u>
	20	1,9
<u>4-chlorobenzol</u> <u>1-3-disulfonamide</u>	10	1,5
	5	1,3
	2,5	1
<u>Lot témoin</u>		1

D'après le schéma, on peut constater que, à des doses faibles, par voie orale (5 mg/kg) le 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide provoque une diurèse importante.

Ces doses expérimentales correspondent bien à la posologie prescrite en clinique.

D'autres études poursuivies par des auteurs

allemands (H. DUSTER, GÜNTER, KABISCH, R. JACOB) sur la même substance, comme en Allemagne sous le nom de HAFLUTAN, ont donné lieu à des résultats semblables.

II - Etude de la diurèse aqueuse chez le Chien.

R. WOLFROMM, H. LIGNERAT, P. NATAF, et Cl. LAVILLE rapportent l'étude du 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide par voie veineuse chez le Chien chloralosé. Pendant l'expérience, le Chien a été mis ou non en respiration artificielle.

Les doses étudiées par voie veineuse se sont situées entre 5 mg et 0,100 mg/kg.

Ils ont constaté, chez le Chien, que par cette voie, et avec cette posologie, le 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide possède également une action diurétique nuissante ; cette activité est fonction de la dose utilisée, dans sa durée et son intensité. Si pour des doses de plusieurs milligrammes elle est immédiate et d'une durée de plusieurs heures, pour des doses inférieures au milligramme, elle s'installe en 10 minutes et ne dépasse pas 60 minutes.

La dose "seuil" déterminée par ces auteurs, est de l'ordre de 100 mg/kg.

III - Elimination de NA^+ , K^+ , Cl^-

Parallèlement à l'étude du débit urinaire, on a étudié l'élimination des ions NA^+ , K^+ , Cl^- sous l'influence des doses diverses du médicament.

Le 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide a entraîné une fuite intense de NA et de Cl mais en quantité proportionnelle respectant ainsi l'équilibre sanguin acido-basique, tandis que l'excrétion potassique par contre augmente à peine, même avec d'assez fortes doses.

EFFETS SECONDAIRES

I - Au niveau du système nerveux central

- Chez la Souris, ce diurétique administré par voie orale, s'est montré sans action analgésique, même à des doses élevées.

- sans effet potentialisateur vis-à-vis des barbituriques
- par contre, il a une action anti-convulsivante nette sur la crise cardiazolique de la Souris à des doses de l'ordre du g/kg et par voie orale.

II - Au niveau du système nerveux autonome

Chez le Chien chloralosé, il n'a pas été noté d'action ni sur le sympathique ni sur le parasympathique.

III - Au niveau de l'appareil cardio-vasculaire

L'appareil cardio-vasculaire du Chien chloralosé a bien toléré des doses de plusieurs mg de produits administrés par voie veineuse.

TOXICITES

Elle est très faible.

Chez la Souris, la dose léthale 50 par voie orale est de 10 g/kg et par voie sous-cutanée de 1,95 g/kg.

Chez le Rat, la dose unique de 5 g/kg est bien tolérée.

Des expériences de toxicité chronique conduites chez le Rat pendant une durée de 6 mois ont montré qu'il n'était apparu, entre un lot témoin et un lot traité par 100 mg/kg/jour, par voie orale (soit cinquante fois la dose thérapeutique), aucune lésion viscérale.

Les courbes d'ingestion d'aliments, de croissance pondérale, ont été parallèles, l'héogramme ne variant pratiquement pas.

EN CLINIQUE

I - Posologie

En principe, par voie buccale, on a administré 250 mg deux ou trois fois par semaine. Dans certains cas, il a fallu donner 500 mg pour obtenir une diurèse suffisante.

II - Tolérance

Avec les traitements intermittents de 250 mg, deux ou trois fois par semaine, traitements ayant été le plus souvent appliqués, il n'a été noté aucune réaction secondaire. L'administration continue pendant plusieurs jours a occasionné, dans quelques cas rares, des

troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissement, diarrhée) qui ont disparu rapidement après cessation de la médication (GÜNTER, KABISH).

La formule sanguine et les fonctions hépatiques ont été particulièrement surveillées ; elles n'ont présenté aucune altération.

H. DUSTER avait poussé l'expérimentation encore plus loin, et avait constaté que la tolérance a été presque parfaite aussi bien dans les états aigus traités par 5 g/kg que dans les états chroniques traités par 100 mg/kg pendant 8 mois.

Aucun effet secondaire n'a été observé.

Un seul cas d'urticaire a été observé chez un malade sensibilisé aux sulfamides ayant rapidement cédé à l'administration d'antihistaminiques et de calcium.

III - Mode d'action

La diurèse commence environ deux heures après l'administration du médicament et persiste toute la journée.

Le lendemain parfois, la diurèse persiste, rarement le surlendemain.

La diurèse maximum se fait entre 5 et 7 h après ingestion du médicament.

L'élimination moyenne d'urine a été de 1.100 - 1.300 cm³ ; la réaction de l'urine a presque toujours été acide.

Généralement, la quantité de chlorure de

sodium éliminée après administration du 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide était de 5 - 7 g ; l'élimination la plus importante de chlorure de sodium a été de 12 g dans 2.800 cm³ d'urine, tandis que l'élimination de potassium restait à peu près la même.

ESSAI DU 4-CHLOROBENZOL 1-3-DISULFONAMIDE
EN CLINIQUE OBSTETRICALE, GYNECOLOGIQUE
ET MAMMAIRE

-:-

La bonne tolérance, la faible toxicité aiguë et chronique, et surtout l'efficacité plus grande du 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide que celle des autres dérivés diurétiques sulfamidés connus à l'heure actuelle, ont conduit les praticiens à l'employer en pathologie obstétricale, gynécologique, et mammaire, en particulier dans :

- le syndrome prémenstruel
- l'augmentation de poids post-ménopausique
- l'augmentation exagérée de poids au cours de la grossesse
- et des incidents mammaires du post partum.

-:-

SYNDROME PRE-MENSTRUEL

-:-

Le syndrome pré-menstruel se manifeste essentiellement par un ensemble de troubles aboutissant à un gonflement et à une nervosité assez particulière.

Ce gonflement est caractérisé par une tension douloureuse des seins, une infiltration oedémateuse sous-cutanée, notamment au niveau de la taille et du petit bassin. A tous ces signes, s'ajoute l'augmentation du poids qui est de l'ordre de 200 à 600 g, sans que l'appétit soit modifié, (un à deux kilogs dans certains cas) : GRASSET et GAUTHIER.

Chez un grand nombre de ces femmes, les troubles pré-menstruels prennent des proportions sérieuses : oedème malléolaire, céphalée persistante jusqu'à l'apparition des règles ; nervosité pouvant aboutir à un état peu sociable (GOURY - LAFFONT).

Leur pathogénie est encore obscure, mais tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître que l'augmentation de poids, pré-menstruelle, s'accompagne de :

- rétention d'eau
- rétention de sodium

De cette conception doit se modeler la thérapeutique :

- restriction liquidienne
- régime hyposodé ou sans sel
- administration du diurétique

Ainsi il nous a paru utile d'utiliser dans ce but, le 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide qui, administré par voie orale, à petites doses, serait capable de réduire toutes les manifestations de ce syndrome.

Les résultats des essais faits par le Professeur GRASSET et le Docteur GAUTHIER, portés sur 8 malades, pendant 3 mois se révèlent satisfaisants.

La dose prescrite a été de 0,400 g par jour, soit deux comprimés les 8 premiers jours ; puis cette posologie a été progressivement réduite et fixée à 200 mg tous les deux jours.

L'association de 0,50 g de chlorure de potassium paraît nécessaire pour lutter contre le peu de déperdition de potassium provoquée par le diurétique.

Nous reproduisons ici les observations du Professeur GRASSET et de Mr. GAUTHIER qui sont déjà publiées.

Observation n°1

Cau... 26 ans 59,500 kg

Gonflement pré-menstruel au niveau de l'abdomen et des seins, apparaissant constamment 4 à 5 jours avant le début des règles, s'accompagnant de nausées, de céphalées, de troubles de caractère.

Examens complémentaires : B.E. au 24e jour du cycle. Endomètre en fin de stade folliculo-lutéinique avec ovulation probable et lutéinisation déficiente par déséquilibre oestrogéno-lutéinique.

Traitement :

- Progestatif buccal
- 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide : 1 comprimé 1 jour sur deux, les 8 jours précédant les règles.
- ClK 0,50 g 1 jour sur deux.

Résultat :

- disparition du gonflement pré-menstruel nette régression des signes fonctionnels associés - perte de poids de 1 kg après chaque cure
- tolérance parfaite.

Observation n°2

PAS... 29 ans, 62 kg

Gonflement mammaire intense 15 jours avant le début des règles, chez une malade atteinte de la maladie de Reclus, sans signes associés.

Traitement :

- Progestatif buccal
- 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide : 1 comprimé 1 jour sur deux pendant 15 jours.

Résultat :

- Régression totale du gonflement pré-menstruel
- Perte de poids de 2 kg à chaque cure.
- Tolérance parfaite.

Observation n°3

B... 46 ans, 60,5 kg

Gonflement pré-menstruel au niveau des seins, de la taille et de l'abdomen accompagné de maux de tête, de sensation d'oppression, de lourdeur des membres inférieurs, apparaissant régulièrement 5 jours avant les règles.

Traitement :

- 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide : 1 comprimé, et ClK 0,25 g tous les deux jours, les 8 jours précédant les règles.

Résultat

- Disparition complète du gonflement pré-menstruel et des signes fonctionnels associés.

Après 3 mois de traitement, a perdu 8 kg.

Tolérance :

Bonne (quelques vertiges les deux premiers jours).

Observation n°4

A... Francine - 28 ans - 56,500 kg

Gonflement pré-menstruel, s'accompagnant de céphalées 6 jours avant les règles.

Traitement :

- 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide : 1 comprimé par jour 8 jours avant les règles.
- ClK : 0,25 g 1 jour sur deux.

Résultat :

Nette régression du gonflement pré-menstruel,

persistance des céphalées. Perte de poids de 1 kg à chaque cure.

Tolérance : excellente.

o

Observation n°5

R... Jeanne : 32 ans - 68 kg

Gonflement pré-menstruel apparaissant constamment 8 jours avant les règles. A grossi régulièrement depuis 2 ans de 10 kg.

Examen complémentaire :

cycle de frottis - action oestrogénique lente.

Traitement :

- régime désodé
- 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide : 1 comprimé 1 jour sur deux, les 15 jours précédant les règles.

Résultat :

Régression complète du gonflement pré-menstruel, perte de poids de 9 kg en 3 mois.

Tolérance : parfaite.

o

Observation n°6

R... Marcelle - 25 ans - 55 kg

Gonflement pré-menstruel apparaissant 8 jours avant les règles, accompagné de céphalées, et de douleurs des membres inférieurs.

Examen complémentaire :

- cycle de frottis. Action oestrogénique

lente, en plateau, sans évolution cyclique et sans lame ovulatoire.

Traitement :

- Progestatif buccal
- 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide : 1 comprimé et ClK 0,25 tous les 2 jours, les 8 jours précédant les règles.

Résultat :

Diminution du gonflement pré-menstruel, lente régression des signes fonctionnels.

Tolérance : parfaite.

Observation n°7

E... Jacqueline, 39 ans, 78 kg

Gonflement pré-menstruel apparaissant 8 jours avant les règles, accompagné de douleurs dans les membres inférieurs et nervosité.

Examen complémentaire :

Cycle de frottis, action oestrogénique lente sans évolution cyclique et sans lame ovulatoire.

Traitement :

- Progestatif buccal, les 8 jours précédant les règles
- 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide : 1 comprimé tous les jours
- ClK : 0,75 g tous les jours.

Résultat. :

Gonflement pré-menstruel très diminué. Ne

souffre plus des membres inférieurs.

Tolérance : parfaite.

Observation n°8

A... 40 ans - 52,500 kg

Gonflement pré-menstruel accompagné de lourdeur des membres inférieurs, apparaissant 8 jours avant les règles.

Examen complémentaire :

Cycle de frottis - action oestrogénique en plateau - sans ovulation.

Traitement :

- Progestatif buccal les 8 jours précédant les règles.
- 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide : 1 comprimé et Clk 0,25 tous les deux jours.

Résultat :

Disparition du gonflement pré-menstruel et des membres inférieurs.

Perte de poids de 1,500 kg à chaque cure.

Tolérance : Excellente.

RESULTATS

Chez ces 8 malades, le gonflement pré-menstruel a diminué d'intensité et disparu complètement dans la plupart des cas. L'action la plus spectaculaire a été constatée chez une malade atteinte d'une maladie de Reclus (Observation n°2) et qui présentait une tension mammaire.

Les signes fonctionnels (céphalée - nervosité - hyperlaxité ligamentaire - les douleurs des membres inférieurs) s'atténuaient progressivement et disparaissaient vers le 8e jour du traitement.

Les pertes de poids ont été constantes, mais variables suivant les malades :

- 2 kg pour une malade
- 1,500 kg pour 3 malades
- 1 kg pour 3 malades.

Le poids n'a pas été changé chez une malade qui a ressenti une nette amélioration clinique.

Avec une administration de 0,25 g ou 0,50 g de ClK, pour 200 mg du 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide, les troubles dus à l'hypokaliémie n'ont pas été enregistrés.

Pas d'accidents d'intolérance sauf une malade (n°3) se plaignant de vertiges les deux premiers jours du traitement ; mais la malade pouvait les supporter et continuait à poursuivre la cure sans les voir réapparaître.

AUGMENTATION DE POIDS POST-MENOPAUSIQUE

-:-

L'obésité de la ménopause est un syndrome pathologique que l'on rencontre assez fréquemment.

Au point de vue pathogénique, si la part du régime alimentaire, des glandes endocrines et du diencéphale est tour à tour incriminée, la participation de la rétention hydro-saline, en est certaine, puisque ces malades sont, au moins partiellement, améliorées par la restriction hydro-chlorurée.

Cliniquement, elle est caractérisée par des oedèmes sous-cutanés isolés (oedèmes durs ou cellulitiques) siégeant au niveau des lombes, des cuisses et des chevilles, ou associés à des oedèmes viscéraux (mésentère - périrénale).

A propos du traitement, l'hormonothérapie est inefficace (GRASSET et GAUTHIER).

Il est préférable, cependant, de prescrire à ces malades :

- un régime hypocalorique, car il n'est pas question de réduire une obésité sans modifier aussi bien en qualité qu'en quantité les apports exogènes (GILBERT-DREYFUS, J. SEBAONN et G. DELZANT).

- une restriction hydro-saline

- un modérateur de l'appétit, si c'est nécessaire
- et un salidiurétique

C'est ainsi que le Professeur GRASSET et le Docteur GAUTHIER ont prescrit le 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide.

o

Observation n°9

B... Gabrielle, 60 ans, 62 kg

Ménopause depuis 12 ans. Augmentation de poids depuis 4 mois de 4 kg. Aucun antécédent particulier.

Traitement :

- Régime
- 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide : 1 comprimé et CLK 0,50 g par jour, pendant 15 jours par mois.

Bien que la malade n'ait pas suivi son régime avec le traitement 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide isolé, elle a perdu 1 kg par mois.

Tolérance : Excellente.

o

Observation n°10

V... Adrienne, 44 ans.

Augmentation de poids après castration chirurgicale.

Hystérectomie subtotale en 1951 pour salpingo-ovarite chronique. Depuis bouffées de chaleur, ostéoporose de castration traitée par implant de gynoestryl jusqu'en 1959.

Augmentation progressive de poids. A grossi de 4 kg en 10 ans.

Traitement :

- Régime
- 20 jours par mois 1 comprimé de 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide et 0,50 g de CLK par jour.

Résultat :

La malade n'a pas suivi son régime mais après 20 jours de traitement, elle a maigri de 2,500 kg.

Tolérance : Excellente.

Observation n°11

P... Louise, 61 ans, 71 kg

Obésité post-ménopausique, ménopausée depuis 14 ans.

Antécédents médicaux : diabète depuis sa ménopause, traité par Insuline. (15 UIPZ)

A grossi depuis sa ménopause de 6 kg

- Glycémie : 1,87 g

Traitement :

- Régime diabétique
- Pendant 15 jours par mois : 1 comprimé de 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide et 0,50 g de CLK par jour.

Résultat :

En un mois de traitement, la malade a accusé une perte de poids de 3 kg ; la glycémie

est à 1,46 g (sans modification de l'insulinothérapie).

Tolérance : Excellente. Continue le traitement.

°
Observation n°12

S... Renée - 48 ans - 83 kg

Ménopausée depuis septembre 1960 - a grossi de 6 kg en 6 mois.

Traitement :

- Régime
- 15 jours par mois : 1 comprimé de 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide tous les 2 jours et 0,50 g de ClK

Le poids reste inchangé. Au bout d'un mois, le traitement est modifié :

- 1 comprimé de 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide et 0,50 g de ClK tous les jours pendant 15 jours.

Résultat :

Au bout d'un mois, la malade a perdu 2 kg.

Tolérance : Parfaite. Elle continue le traitement.

°
Chez cette malade, des examens biologiques ont été pratiqués avant traitement et après deux mois de traitement.

°

RESULTATS

Ces malades ont été suivies et ont déclaré que la diurèse commençait environ 2 heures après l'administration du médicament et persistait dans les deux jours suivant l'arrêt de la cure.

Les pertes de poids paraissent constantes, mais variables selon l'état de rétention initiale.

Elles varient entre 1 kg et 3 kg.

Obs. n°9	1 kg	après 1 mois de traitement	
Obs. n°10	2 kg	" 20 jours	"
Obs. n°11	3 kg	" 1 mois	"
Obs. n°12	2 kg	" 1 mois	"

Les signes fonctionnels habituels : gonflements, dyspnée, céphalée, sensation de lourdeur ou de pesanteur des extrémités, s'atténuaient parallèlement. Pour obtenir un effet durable, le Professeur GRASSET et le Docteur GAUTHIER ont prescrit le 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide par cure discontinue de 15 jours par mois à raison de 1 comprimé par jour associé à 0,50 g de Clk.

Après ces traitements discontinus, il n'a pas été noté de réaction secondaire décrite plus haut.

La tolérance fut plutôt excellente, surtout chez la malade diabétique (Obs. n°11) qui sans régime restrictif et sans modification de la dose de l'insulinothérapie, a perdu 3 kg en 1 mois de cure, sans trouble et sans modification de la glycémie, (1,87 g avant le traitement, 1,46 g après).

Ces expérimentations sont faites sur les malades de consultation et un seul contrôle biologique a pu être pratiqué avant et après un mois de traitement.

	<u>AVANT</u>	<u>APRES</u>
Chlorure sanguin	3,70	3,80
Na	3,16	3,10
K	0,158	0,156
Hématies	4.470.000	4.500.000
Leucocytes	6.500	5.400
Hb	95	95
PN	55	60
PB	0	0
PL	16	10
M	7	9
GL	18	

AUGMENTATION EXAGEREE DE POIDS AU COURS DE LA GROSSESSE

-:-

La grossesse provoque une modification du métabolisme de l'eau et du sodium, aboutissant à une rétention hydro-saline. Son mécanisme est encore non élucidé, mais cette rétention est révélée cliniquement par l'augmentation du poids.

Pour BEDRINE elle est de 1 kg par mois dans les premiers mois, elle s'accroît encore dans les derniers mois et dépasse 1,500 kg.

Pour AUPY, elle ne doit pas dépasser 9 kg ou 10 kg pour toute la durée de la gestation.

Et pour le Professeur GRASSET et GAUTHIER, cette augmentation de poids devrait être encore moindre, elle est de l'ordre de 1 à 2 kg dans les deux premiers mois, 3 kg du 3e au 6e mois et de 5 kg pour le dernier mois.

Dans le cas pathologique, elle prend une proportion considérable dépassant largement ces limites, et les oedèmes peuvent faire leur apparition.

A partir de ce moment là, il faut craindre, suivant l'appellation, l'installation de la maladie gravidique tardive, ou toxémie gravidique, avec ses différents signes cliniques : oedème, hypertension, albuminurie, isoles ou

associés, et ses accidents aigus : l'éclampsie et l'hématome rétro-placentaire.

Ainsi, serait-il nécessaire de dépister à temps l'excès du poids chez la femme enceinte et de la traiter précocement pour prévenir tous ces accidents cataclismiques dont le pronostic est aussi sévère tant pour la mère que pour l'enfant.

Dans ce but, le Professeur GRASSET et le Docteur GAUTHIER ont fait appel au 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide pour traiter 6 cas.

Observation n°13

T... Janine, 33 ans, 58 kg

Augmentation de poids au cours de la grossesse, 2e grossesse actuelle. Aucun antécédent pathologique. La 1ère grossesse avait été normale. A grossi de 3 kg en 5 semaines. T.A. 11/7 - Albuminurie : 0

Traitement :

- Régime restrictif
- 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide : 1 comprimé (200 mg) associé à 1 g de ClK un jour sur deux (10 jours par mois).

Résultat :

- Au bout d'un mois, perte de poids de 1,500 kg.

Tolérance : Excellente.

Observation n°14

C... Madeleine, 27 ans - poids avant la grossesse : 55,500 kg.
2e grossesse : aucun antécédent pathologique -
grossesse à 5 mois $\frac{3}{4}$: 62,500 kg
T.A. 12/7 - H.U. 20 cm - BDC +++

Traitement :

- 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide : 1 comprimé (200 mg) associé à 1 g de ClK
1 jour sur deux (10 jours par mois).

Grossesse à 7 mois $\frac{1}{2}$: poids : 63 kg
T.A. : 12/8 - H.U. 26 cm - BDC +++
Disparition des oedèmes des membres inférieurs.

Grossesse à 8 mois $\frac{1}{2}$: poids : 65 kg.
T.A. : 13/5 - H.U. 30 cm - BDC : +++
N'a pas d'oedème - continue le traitement.

Tolérance : Parfaite.

Accouchement : normal d'un enfant de
3,750 kg.

Observation n°15

D... Mauricette - 32 ans - poids antérieur : 56 kg.

2e grossesse actuelle. Pas d'antécédents pathologiques.

Grossesse à 5 mois. H.U. : 25 cm - BDC +++
Poids : 64 kg (a pris 8 kg depuis le début de la grossesse).

Traitement :

- 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide : 10 jours par mois : 1 comprimé (200 mg) associé à 1 g

de ClK un jour sur deux.

Résultats :

a perdu 2,500 kg en un mois.

Tolérance :

Bonne

Quelques fourmillements des extrémités.

A accouché normalement d'un enfant de
3,800 kg.

Observation n°16

S... Claude - 24 ans - Poids antérieur à
la grossesse : 52,500 kg

2e grossesse à 6 mois $\frac{1}{2}$ - H.U. : 20 cm

BDC +++

Oedème important des membres inférieurs et
des paupières - dyspnée -

Poids : 60,500 - Albumine : 0

T.A. : 11/5

Traitement :

- repos allongé - régime
- 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide : pendant
8 jours un comprimé (200 mg) tous les
jours associé à 1 g de ClK.

Résultats :

En 8 jours, disparition complète des oedèmes et de la dyspnée - Perte de poids de
2 kg.

Tolérance : Parfaite.

Observation n°17

P... Christiane - 43 ans - Poids : 55 kg

Première grossesse - Pas d'antécédent pathologique.

Grossesse de 6 mois - Hydramnios avec augmentation de poids de 12 kg depuis le début de la grossesse - oedème des membres inférieurs - albumine : 0 - T.A. 12/8

Traitement :

Repos allongé

Régime

4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide pendant 10 jours : 1 comprimé (200 mg) tous les jours associé à 1 g de ClK

Résultat :

Perte de poids de 4 kg

Disparition totale des oedèmes, mais fatigue extrême.

Accouchement à 7 mois : malformation foetale.

RESULTATS

Les trois premiers malades ont présenté une augmentation modérée de poids.

Obs. n°13 : prise de 3 kg au cours des 5 premières semaines de la grossesse

Obs. n°14 : prise de 7 kg dans les 5 premiers mois de la grossesse

Obs. n°15 : prise de 8 kg dans les 5 premiers mois de la grossesse

Le Professeur GRASSET et le Docteur GAUTHIER leur ont prescrit 200 mg de 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide associé à 1 g de ClK un jour sur deux, par cure de 10 jours.

En un mois, les pertes de poids furent, suivant l'ordre des observations de 1,500 kg, 1,500 kg et 2,500 kg (en tenant compte de l'augmentation de poids physiologique due à leur état gravidique.)

Deux malades ont accouché normalement.

Aucun contrôle biologique n'a été fait, mais la tolérance clinique fut excellente bien que l'une d'entre elles présente à chaque cure des fourmillements des extrémités.

Pour les deux autres cas, l'augmentation du poids dépasse la limite et devient pathologique : 8 et 12 kg au cours des 6 premiers mois de la grossesse.

Pas d'albumine dans l'urine, ni hypertension à l'examen, mais les malades présentaient un important oedème des paupières et des membres inférieurs accompagné de sensation de gêne et de dyspnée.

Le traitement fut entrepris :

Repos au lit

Régime

4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide : 200 mg par jour associé à 1 g de ClK pendant 8 jours chez l'une et 10 jours chez l'autre.

Après la cure, l'oedème disparaissait complètement avec une chute de poids de 2 kg chez l'une et de 4 kg chez l'autre. Il s'agissait d'un hydramnios aigu. Cette malade s'est plainte de fatigue intense à la suite du traitement mais on ne peut l'imputer à la seule action du médicament du fait de son état.

A ces cas, nous rattachons l'observation

d'une malade ayant grossi de 4,500 kg après un accouchement et qui fut traitée pendant un mois avec succès.

o

Observation n°18

N... Pierrette - 31 ans - Poids antérieur : 55,500 kg

1ère grossesse en 1959 : R.A.S.

2e grossesse en 1961 : R.A.S. retour de couches normales, mais prise de poids de 4,500 kg en 3 mois.

Traitement :

- Régime pendant 1 mois
- 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide : 1 comprimé (200 mg) par jour associé à 1 g de ClK (4 jours par semaine).

Résultat :

a perdu 2,500 kg mais n'avait pas suivi son régime.

Tolérance : Bonne.

o

Nous rapportons, ici encore, dans le cadre de l'augmentation du poids au cours de la grossesse, les résultats constatés par M. BARDIAUX, et G. AUPY chez 10 malades traitées par le 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide.

Huit de ces malades présentaient des excès de charges ponderales, isolés ou accompagnés de signes évolutifs : oedèmes, hypertension, albuminurie et même hydramnios. Deux autres présentaient une surcharge gravi-

dique dans les suites de couches.

Ces malades étaient mises au repos au lit, en milieu hospitalier - régime sans sel.

Examen avant le traitement :

- Pesée
- Mensuration
- Ionogramme sanguin
- Ionogramme urinaire
- Prise de T.A.
- Courbe de diurèse sur 24 h

Le 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide a été prescrit pendant deux jours ou plus fréquemment trois jours, à raison de 400 mg, en deux prises par jour ou parfois 600 mg, additionné à 1 g puis 1,500 g de ClK.

Les résultats thérapeutiques nous ont paru bons dans l'ensemble des cas.

La diurèse a toujours été augmentée ; elle oscille entre 0,500 l dans le cas minimum et 1,120 l au maximum.

La chute pondérale est constante, fonction évidemment de l'importance de la diurèse. Elle varie entre 0,700 kg et 4,700 kg - la moyenne est de 4 kg.

La T.A s'est abaissée, si elle était élevée.

Les résultats biologiques sont très difficiles à interpréter. Nous nous contenterons de donner les résultats bruts.

I - Modifications sanguines

Le taux de sodium s'est trouvé abaissé 4 fois, augmenté 5 fois, égal 2 fois, si l'on

compare l'ionogramme avant et après la cure. Le potassium sanguin a été abaissé 9 fois, augmenté 2 fois.

Le chlore sanguin 9 fois abaissé, une fois augmenté, une fois inchangé.

La réserve alcaline a été abaissée 4 fois, augmentée deux fois et est restée 5 fois inchangée. Mais il faut noter que cette baisse de potassium a été très modérée, et que la réserve alcaline est restée dans la limite des chiffres physiologiques habituellement abaissés en fin de grossesse.

II - Modifications Urinaires

La natrurie a été en règle augmentée au cours du traitement. Après le traitement l'élimination sodique s'est trouvée diminuée 4 fois, augmentée 3 fois, 4 cas n'ont pu être contrôlés.

La potassiurie a été constamment augmentée pendant la prise du médicament. Après la cure, il y a 7 augmentations et deux diminutions.

L'élimination du Chlore est augmentée au cours du traitement. Dans les suites, l'élimination est abaissée dans 6 cas et reste élevée dans deux cas.

INCIDENTS THERAPEUTIQUES

Les incidents furent rares. Deux femmes présentèrent des réactions urticariennes et prurigineuses qui ont cédé rapidement à la prescription d'anti-histaminiques. Deux autres femmes ont accusé des céphalées et

des sensations vertigineuses assez petites.
Les troubles fonctionnels ont cédé à une
prescription supplémentaire de C.M.

Une malade a été dans un état de faiblesse
générale, dû vraisemblablement à la forte
déshydratation hydrique (perte de 4,100 kg en 3
jours).

Il n'a jamais été observé ni d'incidents
focaux, ni d'incidents cérébraux, en
particulier dans le cadre névrosique puis-
que les diurétiques sulfamidés couvrent le
casus de tarabacrytopénie.

INCIDENTS MAMMAIRES DU POST PARTUM

-:-

Congestion mammaire et engorgement sont deux incidents fréquents de la sécrétion lactée.

Or comme le métabolisme et en particulier les mouvements de l'eau interviennent dans la montée laiteuse, des auteurs préconisent une cure de diurèse importante afin de diminuer et même inhiber la montée laiteuse.

De cette conception, MM . A. La SELVE et M. BON essayent le 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide chez 22 malades réparties en 4 catégories;

- 1°- Dix présentèrent une congestion douloureuse de la montée laiteuse, sans signes infectieux locaux.
- 2°- Cinq présentèrent des signes de tension douloureuse des seins au cours de la lactation établie du 5e au 10e jour.
- 3°- Trois femmes présentèrent des signes de tension douloureuse des seins, après blocage de la lactation pendant les 3 premiers jours (Distilbène : 15 mg pendant 3 jours).
- 4°- Quatre femmes présentèrent du 4e au 8e jour des signes infectieux du type lymphangitique.

RESULTATS

I. Ces auteurs ont employé le 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide seul en dehors des signes infectieux associés (locaux et généraux) pour les 3 premières catégories de malades.

Ils ont prescrit 0,400 g (soit 2 comprimés) de 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide avec association à 1 g de ClK.

Les résultats ont été satisfaisants :

- 15 malades sentaient un soulagement net de la douleur en quelques heures et détente des seins en deux jours de traitement
- chez 3 autres, les résultats ont été insuffisants, il leur fallait des antiphlogistiques locaux, malgré les 3 jours de traitement.

Dans tous les cas, aucune évolution infectieuse ultérieure ne s'est manifestée.

II. Dans le cas où congestion et engorgement sont accompagnés de signes infectieux (4e catégorie)

- rougeur
- chaleur
- douleur
- température : 38 - 38°5

Les diurétiques doivent être un appoint au traitement général et ils ont associé :

- 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide : 0,40 g pendant 3 jours
- la Phénylbutazone : 500 mg par jour
- la Rovamycine : 1 g par jour

La régression de tous les signes (locaux et généraux) a été presque immédiate dans les trois cas, alors que l'emploi des antibiotiques seul n'apporte pas un soulagement aussi rapide ; il a été relatif dans un cas.

-:-

CONCLUSIONS

-:-

La bonne tolérance, la faible toxicité et la grande efficacité du 4-CHLOROBENZOL 1-3-DISULFONAMIDE, ainsi que son maniement facile sans contrarier l'activité habituelle des malades, nous ont conduit à mettre en oeuvre cette thérapeutique dans :

1°- Le SYNDROME PRE-MENSTRUEL : (8 cas ont été essayés)

Le 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide, a été administré par voie buccale, à raison de 400 mg par jour pendant les 8 jours qui précèdent les règles, puis de 200 mg tous les 2 jours. L'association de 0,50 g de ClK paraît nécessaire dans des cas de déperdition de potassium.

Dans l'ensemble des cas traités, le résultat est satisfaisant.

Le gonflement pré-menstruel a diminué d'intensité ou a disparu complètement, les autres signes fonctionnels et, en particulier les douleurs des membres inférieurs disparaissent vers le 8e jour du traitement ; la perte de poids a été constante, mais variable suivant les malades (1,500 kg en moyenne).

Une seule sur 8 malades, présente des vertiges les 2 premiers jours du traitement, mais

elle a pu les supporter et a continué la cure sans les voir réapparaître. Comme, il s'agit d'un syndrome récidivant, nous avons pu pratiquer à distance des cures discontinues dans lesquelles l'efficacité et la tolérance de la médication ont été conservées.

2°- L'AUGMENTATION DE POIDS POST-MENOPAUSIQUE (4 cas)

Le 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide associé à une restriction hydrosaline et à un modérateur de l'appétit si nécessaire, est capable de réduire le poids et les signes fonctionnels de l'OBESITE.

La dose est de 200 mg par jour pendant 15 ou 20 jours, associée à 0,50 g ou 1 g de CLK.

La perte de poids a été constante, mais variable, de 1 kg à 3 kg, après 20 ou 30 jours de traitement.

La tolérance est plutôt excellente, surtout chez une diabétique (Obs. n°11), qui sans régime restrictif et sans modification de la dose d'insuline, a perdu, en un mois de traitement, 3 kg.

Parallèlement, les signes fonctionnels s'atténuent ou disparaissent dans un même délai de temps.

3°- L'AUGMENTATION exagérée de poids au cours de la grossesse (6 cas traités)

Pour la combattre, 200 mg de 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide associés à 1 g de CLK, tous les 2 jours, par cure de 10 jours paraissent suffisants.

En 1 mois, chez 5 malades, la perte de poids a été notée entre 1,500 kg et 4,500 kg. Les oedèmes disparaissent ; l'accouchement a été normal chez 2 malades ; et les incidents liés au médicament n'ont pas été remarqués chez le fœtus. Tolérance excellente tant pour la mère que pour l'enfant.

Dans un cas d'hydramnios aigu, à la suite du traitement, la malade ressentait une fatigue intense que l'on ne peut pas imputer à la seule action du médicament, dont l'efficacité avait d'ailleurs, dans ce cas, été particulièrement remarquable. Une surveillance rigoureuse de la prise de poids au cours de la grossesse permet d'autres cures à distance si elles sont justifiées.

4°- DES INCIDENTS MAMMAIRES du POST PARTUM (22 cas traités)

a - Dans des cas de congestion mammaire non associée à des signes infectieux (local et général), le 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide employé à une dose de 400 mg, associé à 1 g de ClK, pendant 2 ou 3 jours est capable de réduire la tension douloureuse des seins en quelques heures.

Pour les 18 cas traités, aucune évolution infectieuse ultérieure ne s'est manifestée.

b - Dans les cas où des congestions mammaires s'associent à des signes infectieux, le 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide devenait un appoint au traitement général :

- 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide	)
400 mg	(pendant
- ClK	1 g) 3 jours

- Phénylbutazone 0,500 par jour
- Rovamicyne 1 g par jour

Pour 4 cas le soulagement immédiat et important a été obtenu dans 3 cas, alors que l'emploi des antibiotiques seul n'apportait pas un soulagement aussi rapide. Il a été relatif dans 1 cas.

--:-

Vu :
Le Président :
Signé : LEPAGE

Vu :
Le Doyen :
Signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
Signé : J.H.

BIBLIOGRAPHIE

-:-

- 1 - BARDIAUX M. et G. AUPY
Essai en clinique obstétricale d'un nouveau diurétique oral de la série disulfamidée : le 107 J.D. ou 1-3-disulfamide 6-chlorobenzol.
Extrait de la Semaine des Hôpitaux - Semaine thérapeutique n° hors série juin 1961 - pages 56 - 62
- 2 - BEDRINE H.
La rétention de l'eau chez la femme enceinte.
Maternité n°8 - octobre 1959
- 3 - BERNARD J.G. et collaborateurs
Vie médicale - Médecine et Thérapeutique - 1960 - 41 - 3 - 7 - 14
- 4 - CHASSAGNE P. et Georges JANNET
Influence sur le fœtus de certains traitements appliqués à la femme enceinte.
Semaine des Hôpitaux - Annales de Pédiatrie - août- septembre 1961
- 5 - DAVID J.
Le 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide dans le traitement des oedèmes.
Extrait de la Semaine des Hôpitaux. n°6 juin 1961 - 555 - 559

- 6 - DEROT M. et collaborateurs
Colloque sur les nouveaux diurétiques.
Pathologie et Biologie - 1960 -
13 - 14 - 15 - 16 - 1379 - 1407
- 7 - DREYFUS G., J. SEBAOUN et G. DELZANT
La place des salurétiques dans le
traitement des obésités.
G. 33 - 182 en particulier celle
de la Presse Médicale n°15 -
25 mars 1961
- 8 - DUSSER H.
Nouveau diurétique non mercuriel
par voie orale.
Medizinsche Klinik - 1959 - 54 - 45 -
2044 - 3045
- 9 - FABRE J.
Les oedèmes.
Masson, Editeur, 1959.
- 10 - FORD R.V. et collaborateurs
Essai pharmacologique d'un nouveau
et puissant diurétique de la série
de la Benzothiazide.
Médecine et Hygiène 1960 - XVIII -
460 - 266 - 267
- 11 - FUNCK-BRENTANO J.L.
Les nouveaux diurétiques.
Actualités néphrologiques. Flammarion
Edit. 1961
- 12 - GAUNT et collaborateurs
Pharmacologie comparée des diurétiques
modernes.
Médecine et Hygiène - 1960 - XVIII -
471 - 526 - 528

- 13 - GRASSET J. et GAUTHIER R.
Essais cliniques du 4-chloro phényl
1-3-disulfonamide dans les oedèmes
de la grossesse et le syndrome pré-
menstruel.
La Semaine des Hôpitaux - La Semaine
Médicale - 24 - n°86 - 2 novembre
1961
- 14 - GRASSET J., LEVY-SOLAL E.
Syndromes pathologiques de la gravi-
do-puerpéralité.
- 15 - GROSS F.
Pharmacologie des nouveaux diurétiques.
Médecine et Hygiène - 1959 - 446 -
617 - 618
- 16 - JACOB R.
Etude clinique d'un diurétique :
le 4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide.
Med. Wsch. 1960 - 85 - 18 - 814 - 816
- 17 - KABISCH G.
Etude clinique d'un nouveau diuréti-
que non mercuriel par voie orale.
Die Medizinische 1959 - 54 - 45 - 2179 -
2181
- 18 - BECHAT P.
Pharmacodynamie des diurétiques.
Thérapie - 1939 - 3 - 435 - 458
- 19 - La SELVE A. et M. BON
Essai d'un nouveau diurétique : le
4-chlorobenzol 1-3-disulfonamide
(AQUEDUX) dans la pathologie mammai-
re du post-partum.
- 20 - LEPAGE
Rétention pathologique de l'eau et
toxémies gravidiques.
Maternité - n°8 - octobre 1959

- 21 - LEVY et SOLAL
Le trouble du métabolisme de l'eau
en obstétrique.
Encyclopédie médico-chirurgicale.
- 22 - MAEH R.S. - R. VEYRAT
Les effets secondaires indésirables
des nouveaux diurétiques.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris
1960 - 76 - 15 - 16 - 592 - 599
- 23 - MIGONE L.
Acquisition de physiopathologie rénale avec les diurétiques.
Médecine et Hygiène - 1960 - 471 bis - 548 - 550
- 24 - PINARD P.
Pharmacologie et mécanisme d'action
des diurétiques sulfamidés.
Pathologie - Biologie - 1960 - 8 - 1381 - 1386
- 25 - ROMANI J.D.
Diurétiques - mode d'action - effets
métaboliques -
Progrès Méd. 1959 - 22 - 403 - 415
- 26 - SOULIE B., MORIN, R. PARIENTE, F. CERF
Etude d'un nouveau diurétique sulfamidé dans l'insuffisance cardiaque.
S.H. n°52-53 - sept.1961 - 2553-2564
- 27 - SUREAU C.
L'adaptation fonctionnelle de l'organisme féminin à la grossesse.
La Revue du Praticien - 11^{er} fév.1961
T. XI, n°5 - 421-430
- 28 - TRICOT R., J.P. MAURAT
Les diurétiques.
Baillière - Edit. 1961

29 - VEYRAT R.

Effets secondaires indésirables des
nouveaux diurétiques sulfamidés.

Médecine et Hygiène 1960 - 471 - 540 -
542

30 - VEYRAT et collaborateurs

Etude métabolique et clinique de
nouveaux diurétiques non mercuriels.

Bul.Acad. Suisse des Sciences Méd.
1959 - 15 - 4 - 5 - 360-375

31 - WOLFROMM R., H. LIGNERAT, NATAF P. et
Cl. LEVILLÉ

Etude critique des premiers essais
cliniques du 4-chlorobenzol 1-3-disul-
fonamide.

Extrait de la Semaine des Hôpitaux
(Semaine thérapeutique) - n° hors
série - juin 1961 - 23 - 39

